Aus der Kgl. Universitäts-Kinderklinik zu München

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
JUN
22
1921

Experimenteller Beitrag zur Frage des Eiweissnährschadens beim Säugling.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfaßt und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Max Zenger

MÜNCHEN 1917
RUDOLPH MÜLLER & STEINICKE.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Herr Prof. Dr. von Pfaundler.

Während die moderne Kinderheilkunde dem Fett, den Molkenbestandteilen, den Kohlehydraten der Milch eine ausschlaggebende Bedeutung für das Zustandekommen von Störungen bei Heterotrophie zuerkannt hat, ist die Lehre vom Eiweißnährschaden in den letzten Jahren mehr und mehr in den Hintergrund getreten. Bekanntlich hatte Biedert die Anschauung vertreten, daß das Kuhmilcheiweiß schwerer verdaulich ist, als das Eiweiß der Frauenmilch. Er hatte diesen Schluß aus zwei Tatsachen gezogen, deren eine darin bestand, daß in der Frauenmilch eine größere Menge gelöster Eiweißkörper vorhanden ist als in der Kuhmilch. Die Verdauungsarbeit, die unlösliches Eiweiß in lösliches überzuführen hat, sollte daher bei Frauenmilchernährung eine geringere sein.

Zweitens beobachtete Biedert, daß bei Kuhmilchernährung eigenartige Gerinnsel im Stuhl auftraten, die von ihm als Kaseinreste aufgefaßt wurden und die nach ihm auf die schwerere Verdaulichkeit des Kuhmilcheiweißes hinweisen.

Beide Erwägungen Biederts können heute nicht mehr als stichhaltig angesehen werden. Zur Zeit dieses Autors war die Physiologie der Ansicht, die Aufgabe der Eiweißverdauung bestehe vorwiegend darin, die unlöslichen Eiweißkörper der Kuhmilch in lösliche Form zu bringen. Heute dagegen wissen wir, daß jeder Eiweißkörper bei seiner Verdauung zunächst in seine niederen Bestandteile, nämlich die Polypeptide und Aminosäuren zerschlagen werden muß. Es ist daher nicht einzusehen, warum die Tatsache, daß die Frauenmilch eine größere Menge von gelösten Eiweißkörpern enthält, als die Kuhmilch, sie in ihrer Verdaulichveit begünstigen sollte. Daß auch bei artgleicher Ernährung das Eiweißmolekül in seine Komponenten zerlegt werden muß, scheint mindestens sehr wahrscheinlich zu sein. Ein anderes ist es allerdings, ob etwa die Verdauungsarbeit, die bei der Aufspaltung der Eiweißkörper der Frauenmilch geleistet werden muß, eine geringere ist, als jene, die bei Kuhmilch aufzuwenden ist. Auf jeden Fall trifft die Argumentation Biederts in der Form, wie er sie aufgestellt hatte, heute nicht mehr zu.

Auch das Erscheinen von Kaseinbröckeln in den Stühlen ernährungsgestörter Säuglinge ist nur mit Vorsicht für die Lehre eines Eiweißnährschadens heranzuziehen. Es darf heute als sicher angesehen werden, daß derartige echte Kaseinbröckel häufig bei Säuglingen vorkommen, ja wir müssen es fast als physiologisch betrachten, wenn mit der biologischen Methode nachweisbare Kaseinmengen im Stuhl erscheinen. Uffenheimer wies nach,

daß bei der größten Anzahl der von ihm untersuchten Säuglinge Kaseinreste im Stuhl auftraten und zwar auch dann, wenn die Kinder sich klinisch wie normale verhielten. Wir werden nun zugeben müssen,geben müssen, daß solche beinahe physiologisch zu nennende Befunde nicht ausreichen, um eine Lehre vom schädigenden Nahrungsrest, wie sie Biedert ausgesprochen hat, zu stützen, müßten wir doch dann erwarten, daß bei allen jenen Kindern, bei denen sich Kasein im Stuhl nachweisen ließ, sich auch die Folgen dieses schädigenden Nahrungsrestes bemerkbar machen würden. Das ist nicht der Fall. Im Gegenteil gedeiht ein erheblicher Teil dieser Kinder trotz des Befundes von Nahrungseiweiß im Stuhl vortrefflich.

Ueberdies wurde festgestellt, daß, so erheblich auch die Menge des mit dem Stuhl ausgeschiedenen Kuhmilcheiweißes war, trotzdem Resorption und Retention von Stickstoff fast gar nicht durch jene Verluste beeinflußt wurden, ein Befund, der eben mit der bei Kuhmilchfütterung selbst dann, wenn die Kuhmilch auf die Hälfte verdünnt ist, unvermeidlich verbundenen Eiweißüberernährung zusammenhängt.

Wenn wir daher die alte Lehre Biederts nicht anerkennen, so sprechen wir trotzdem von einem Eiweißnährschaden, dessen Mechanismus allerdings ein anderer als der bisher fast ausschließlich beobachtete zu sein scheint.

Schon Rubner und Heubner hatten, soweit sie auch im übrigen von Biederts Vorstellungen abrückten, die Möglichkeit ins Auge gefaßt, daß jene erwähnte Eiweißüberernährung bei Kuhmilchfütterung für den Säugling etwas durchaus nicht gleichgültiges darstellt. Sie nehmen an, daß die innere Körperarbeit durch das Plus an Eiweiß vermehrt wird, und sprechen geradezu von einer Ueberbürdung des Stoffwechsels. Lange Zeit ist die ganze Frage von ähnlichen Gesichtspunkten nicht mehr berührt worden und erst in den letzten Jahren erheben sich wieder Stimmen, die gegen die Eiweißüberernährung, wie sie heute vielfach gebräuchlich ist, auftreten.

Insbesondere sind hier Feer und Schloß zu nennen, die beide einen durch die Eiweiß-Ueberernährung provozierten Schaden für denkbar halten; sie stützen sich bei ihren Ausführungen auf klinische Beobachtungen oder auf aus der Theorie geborene Vermutungen.

Von experimentellen Gesichtspunkten aus wurde die Frage nach dem Eiweißnährschaden des Säuglings vor kurzem in neuer Weise zu bearbeiten versucht, und zwar gehen diese Forschungen aus von Untersuchungen des N-Stoffwechsels.

Es war eine seit längerer Zeit bekannte Tatsache, daß eben so wenig beim Erwachsenen, wie auch beim Säugling N-Ansatze und Gewichts-Vermehrung sich einander parallel verhalten. Wir wissen, daß auch beim ausgewachsenen Menschen unter

Umständen enorme Stickstoffretentionen zur Beobachtung kommen, die von einer entsprechenden Gewichtszunahme nicht begleitet sind. Derartige Fälle hat Lüthje mitgeteilt und er verwendet sie zur Begründung seiner Lehre vom „Zelleinschlußeiweiß", d. h. er nimmt an, daß, wenn die aus dem N-Ansatz berechnete Gewichtszunahme hinter der mit der Wage ermittelten zurückbleibt, der retinierte N nicht mit einer entsprechenden Menge von Wasser als „Fleisch" im Körper angesetzt worden sein kann, sondern, daß dieser Stickstoff eben mit geringeren Mengen Wassers oder sogar wasserfrei als Zelleinschluß Platz gefunden haben muß. In ähnlicher Richtung bewegen sich auch die Erwägungen von v. Noorden, der diesem Eiweiß, den Namen Reserveeiweiß beilegt. Von Friedrich v. Müller wird außerdem die Möglichkeit in Betracht gezogen, daß bei ähnlich hohen N-Retentionen, wie sie bei der Rekonvalescenz nach konsumierenden Krankheiten vorzukommen pflegen, der Eiweißbestand des Blutes in erheblichem Grade gebessert worden ist. Letzteres wäre natürlich auch dann denkbar, wenn das Körpergewicht keine wesentliche Vermehrung erfahren hätte.

Diesen Autoren gegenüber wird von Rubner betont, daß die Annhame einer Eiweißeinlagerung ohne entsprechende Mengen Wassers durchaus nicht immer gemacht zu werden braucht, wenn das Körpergewicht im Laufe mächtiger N-Retentionen keine Vermehrung erfahren hat. So berechnet Rubner, daß wegen des wechselnden Wassergehaltes eines z. B. 70 kg schweren Menschen unter den günstigsten Bedingungen 412 g N als Eiweiß angesetzt, „Platz' hätten, ohne einer Wasserzufuhr von außen zu bedürfen. Rubner meint damit, daß unter solchen Umständen genügend disponibles Wasser im menschlichen Körper vorhanden ist, das beim Aufbau von Muskelsubstanz verwertet werden kann, daß mithin ein der N-Retention paralleler Wasseransatz nicht stattzuhaben braucht und daß trotzdem der retinierte Stickstoff sehr wohl als Fleisch angesetzt worden sein kann.

Eigentümlicherweise haben die Pädiater dieser Erscheinung, die beim Säugling in derselben Weise wie beim Erwachsenen wiederkehrt, bisher verhältnismäßig geringe Beachtung geschenkt. Es mag sich das daraus erklären, daß die Stoffwechselversuche beim Säugling stets nur wenige Tage umfaßten. Fand sich nun in solchen Versuchen eine die Gewichtsvermehrung beträchtlich überschreitende N-Retention, d. h. überstieg die aus dem N-Ansatz errechnete Zuwachs an Fleisch die tatsächlich gefundene Gewichtszunahme, so war die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß jener übermäßige, in den wenigen Tagen des Versuches beobachtete N-Ansatz nur eine vorübergehende Erscheinung war und daß, wenn der Versuch länger fortgesetzt worden wäre, den hohen Retentionszahlen vielleicht niedere gefolgt wären, die den überschüssigen Ansatz während der ersten Tage hätten ausgleichen können. Nur aus der Berücksichtigung derart kurzer Perioden

läßt es sich auch erklären, daß Czerny und Steinitz die Annahme aussprechen, daß dann, wenn die aus dem N-Ansatz berechnete Gewichtszunahme hinter der wirklichen zurückgeblieben ist, Fett in entsprechender Weise zu Verlust gegangen sein muß.

Nun lassen sich gewisse Gesetzmäßigkeiten des gesunden und des ernährungskranken Säuglings dem Nahrungsstickstoff gegenüber ermitteln, die vielleicht in der Lage wären, bei weiteren Nachforschungen die Frage nach der Verwendung des bisweilen in überschüssiger Menge zurückgehaltenen Stickstoff zu klären. Während nämlich beim gesunden Säugling der aus der N-Retention berechnete Fleischansatz dem Verlauf der Gewichtskurve annähernd parallel geht, ist diese Uebereinstimmung beim ernährungsgestörten Säugling fast stets durchbrochen und zwar um so mehr, je größere N-Mengen ihm mit der Nahrung angeboten werden.

Diese Tatsachen ergeben sich aus einer Reihe von Versuchen, die von Benjamin vor kurzem publiziert worden sind.

Der erste dieser lang ausgedehnten Versuche wurde an einem leidlich gesunden Kind vorgenommen. Bis auf kurz dauernde Störungen der Ernährung, die jeweils nur einige Tage umfaßten, befand sich das Kind während des Versuchs wohl und verhielt sich durchaus einem normalen Kinde gleich. Während der 53 Tage des ungestörten Gedeihens hatte das Kind bei den verschiedensten Ernährungsarten 890 g zugenommen und 40,61 g N zurückbehalten. Unter Berücksichtigung der Verluste an Schweiß dürfen wir diese beiden Zahlen als gut miteinander übereinstimmend betrachten. Der tatsächlichen Gewichtszunahme von 890 g steht eine aus dem N-Ansatz berechnete von 1044 g gegenüber. Allerdings ist auch hier schon das zu erkennen, was beim kranken Kind erst zur rechten Deutlichkeit kommt: daß nämlich bei steigendem N-Angebot der N-Ansatz ein etwas größerer ist. Während bei Frauenmilch auf eine Gewichtszunahme von 100 g ein N-Ansatz von 3,7 g kommt, steigt bei künstlicher Nahrung dieser letzte Wert auf 4,5 und 5,3 g. Diese Erscheinung erklärt sich aller Wahrscheinlichkeit nach daraus, daß der erwähnte Patient nicht während aller Perioden als völlig normal zu betrachten war. Führen wir nämlich die gleiche Rechnung für jene Tage durch, während derer der Allgemeinzustand ein nach jeder Richtung hin befriedigender und die Verdauungsfunktionen durchaus normale waren, so stimmt der aus dem N-Gewinn berechnete Fleischansatz durchaus mit der wirklichen Zunahme überein und zwar selbst dann, wenn das Stickstoffangebot in der Nahrung um ein Vielfaches das als physiologisch zu betrachtende bei Frauenmilchernährung tatsächlich dargebotene Maß übersteigt.

Was bei dem eben erwähnten relativ gesunden Kind in angedeuteter Weise während der Perioden, die mit leichten Störungen der Ernährung verbunden waren, in die Erscheinung tritt, das be-

herrscht beim kranken Säugling das Bild des N-Stoffwechsels. Zwei über lange Zeit ausgedehnte Stoffwechselversuche Benjamins legen nach dieser Richtung hin vor. Beim ersten wurden während eines 57 Tage dauernden Experimentes 63,9 g N zurückbehalten. Nehmen wir die Versuchspausen unter Zugrundelegung der durchschnittlichen Retentionszahlen an den vorhergehenden und nachfolgenden Tage hinzu, so ergibt sich, daß in etwa 10 Wochen einer Vermehrung des Körperbestandes um 70 g N eine Gewichtszunahme von 820 g gegenübersteht. Selbst wenn wir den gewiß nicht unerheblichen, durch Schweißabsonderung entstandenen N-Verlust in Abrechnung bringen, bleibt die Gegensätzlichkeit beider Werte eine gewaltige, übertrifft doch der aus dem N-Ansatz berechnete Gewinn an „Fleisch" die tatsächliche Zunahme auch dann noch um das Doppelte (820 g: 1652 g). Diese Zahlen finden darin ihre Erklärung, daß bei dem untergewichtigen, ernährungsgestörten Säugling, um den es sich bei dem vorliegenden Experiment handelte, auf jede, mit der Nahrung angebotene Steigerung der N-Zufuhr der Ansatz nicht nur vorübergehend, sondern auch dauernd während der Verabreichung dieser großen N-Mengen ein erhöhter bleibt. Je größer die zugeführten N-Mengen sind, um so erheblicher steigt auch der Ansatz und umgekehrt ist er um so niederer, je geringere Quantitäten von N mit der Nahrung verabreicht werden. Aus diesem Grunde ist der Verlauf der Gewichtskurve dem N-Ansatz ausschließlich bei Frauenmilchernährung parallel. Während z. B. bei natürlicher Ernährung auf eine Zunahme von 100 g ein N-Gewinn von 3,9 g trifft, steigt dieser Wert bei Erhöhung der künstlichen Nahrung zuerst auf 4,9 und weiterhin sogar auf 7 g.

Wenn dieser letzte Versuch durch seine lange Dauer die Verhältnisse als besonders grotesk erscheinen läßt, so ist das nächste Experiment deswegen lehrreich, weil während der 22 Tage, über die sich der Versuch erstreckte, das Körpergewicht des betreffenden Säuglings keine Vermehrung erfuhr. Trotzdem behielt der Patient über 20 g N zurück. Auch hier sehen wir im Prinzip das Gleiche, was sich in früheren Versuchen gezeigt hatte: Der Stickstoff-Ansatz steigt parallel der Zufuhr. Allerdings sinkt er bei diesem letzten Experiment dann, als eine neue Störung akuter Natur einsetzt, die von tiefgreifendem Einfluß auf das Befinden des Patienten war und die schließlich zum Tode führte.

Wir wollen zunächst auf eine Erklärung des geschilderten eigentümlichen Verhaltens des ernährungskranken heruntergekommenen Säuglings dem Nahrungsstickstoff gegenüber verzichten und uns die Frage vorlegen, welcher Art die Konsequenzen des in den vorhergehenden Ausführungen geschilderten und durch Experimente belegten Geschehens sein müssen.

Wenn ohne entsprechende Zunahme der Organismus fortdauernd Stickstoff zurückbehält, ja wenn er, ohne an Gewicht zuzunehmen, große Mengen von N zu seinem Körperbestande macht,

dann muß eine Umlagerung der chemischen Zusammensetzung des Säuglingsorganismus resultieren; können wir doch mit größter Sicherheit aus der mangelnden Gewichtszunahme ohne jede weitere experimentelle Untersuchungen schließen, daß Wasser nicht in entsprechender Menge zurückbehalten worden sein kann. Die einzige Möglichkeit, die einen stattgehabten Wasseransatz verdecken könnte, wäre ein entsprechender Verlust an Fett. Ein solcher ist aber bei den außerordentlich großen Differenzen zwischen errechneter und beobachteter Gewichtszunahme undenkbar, zumal derart enorme Fettverluste sich auf jeden Fall auch der klinischen Beobachtung nicht hätten entziehen können. Die im Lauf der Versuche stattgehabte Umlagerung in der Körperstruktur muß sich also im wesentlichen im gegenseitigen Verhältnis von N zu Wasser manifestieren. A priori bestehen folgende, schon in unseren früheren Ausführungen erwähnte Möglichkeiten:

1) Im Körper des ernährungsgestörten Säuglings waren derart erhebliche Wassermengen disponibel, daß ein Einbau von Eiweiß in dieselben und damit eine Bildung von „Fleisch" in großen Mengen möglich war, ohne daß hiezu Wasser von außen benötigt wurde. Es wäre somit das Gleichbleiben des Gewichtes erklärt.

Daß ähnliches möglich erscheint, geht daraus hervor, daß der Wassergehalt ernährungskranker Säuglinge ein außerordentlich hoher sein kann. Besonders bevorzugt sind nach dieser Richtung hin Fälle von Mehlnährschaden. So betrug der Wassergehalt eines von Klose analysierten Kindes fast 87%, er erhob sich also um fast 15% über den normaler Weise von verschiedenen Autoren gefundenen Wert. Haben wir es außerdem, wie bei dem einen der Versuche, mit Frühgeburten zu tun, so kommt dieses letzte Moment als Ursache eines hohen Wasserbestandes noch zu dem ersten und wir dürfen auf Grund aller dieser Tatsachen die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, daß tatsächlich unter Umständen bei gewissen Formen der Ernährungsstörungen überschüssige Wasservorräte vorhanden sind, die — natürlich unter gleichzeitiger Umlagerung des Körpermechanismus — zu einem weitghenden Einbau retinierten Stickstoffs unter Bildung von „Fleisch" herangezogen werden könnten.

2) Die weitere Möglichkeit, die ins Auge zu fassen wäre, besteht darin, daß der retinierte Stickstoff zum großen Teile gar nicht zur Bildung organisierter Zellen geführt hat, sondern daß er im Sinne von Lüthje, v. Noorden und Friedrich v. Müller in Form wasserarmen Eiweißes Körperbestand geworden ist: Zelleinschlußeiweiß, Reserveeiweiß, zirkulierendes Eiweiß.

Ferner wäre auch die Möglichkeit ins Auge zu fassen, daß

überhaupt eine Bildung von eigentlichem Eiweiß nicht stattgehabt hat, daß vielmehr direkt harnfähige N-Substanzen, vielleicht unter dem Einfluß einer im Körper herrschenden Wasserknappheit zurückbehalten worden sind. Für die Möglichkeit dieser letzten Annahme spricht die Tatsache, daß, wie sich aus Versuchen von Adler[1]) ergibt, unter Umständen nicht ganz unbeträchtliche Mengen von der Nahrung superponierten Harnstoff bei Stoffwechselversuchen den Körper des Kindes nicht wieder verlassen. Eine Verwendung der bei diesen Experimenten zurückbehaltenen N-Mengen zu plastischen Zwecken läßt sich kaum annehmen. Dagegen besteht die Möglichkeit einer Einlagerung des retinierten Harnstoffes in vorhandene Zellen. Eine Vermehrung des Reststickstoffes im Blutserum, wie sie vielleicht zu erwarten gewesen wäre, ließ sich allerdings nicht nachweisen.

Endgültige Aufschlüsse über die tatsächliche Verwendung der im Ueberschuß zurückbehaltenen N-Mengen lassen sich ausschließlich auf experimentellem Wege erbringen. Der einfachste und nächstliegende Versuch ist der, Kinder, die sich längere Zeit unter Ernährungsbedingungen befanden, die zu einer übernormalen N-Retention führen, post mortem in toto zu analysieren. Allerdings müßte man dann verlangen, daß dem Tode weder schwere Gewichtsstürze noch tiefgreifende infektiöse Störungen, die unter Umständen zu unkontrollierbaren Umwälzungen im Bereich der chemischen Zusammensetzung des Körpers führen könnten, vorausgegangen wären.

Dieses Postulat ist nun so gut wie unerfüllbar. Fast durchweg sehen wir den Tod als Folge ähnlicher Vorgänge eintreten und nur äußerst selten finden wir, daß ein Kind zum Exitus kommt, bei dem nicht schon ein Blick auf die Gewichtskurve lehrte, daß die dem Tode vorausgehenden Tage zu Umlagerungen grober Art geführt haben müssen.

Es erschien uns daher aussichtsreicher zu sein, im Tierversuch jene Bedingungen zu kopieren, von denen wir annehmen können, daß sie beim Säugling die aus den Stoffwechselversuchen indirekt erschlossene Umlagerung im Bereich der Körperzusammensetzung herbeiführen.

Wir beabsichtigten daher, vergleichende Ernährungsversuche an jungen Hunden anzustellen und zwar so, daß wir die Hälfte eines Wurfes mit einer Nahrung, die dem physiologischen Eiweißbedarf entsprach, fütterten, während die andere eine erheblich eiweißreichere Kost erhalten sollte. Dabei schwebte es uns vor, die Differenz im Eiweißgehalt den nach dieser Richtung zwischen Frauen- und Kuhmilch vorhandenen Unterschieden analog zu gestalten.

Allerdings stellen sich diesem Vorhaben eine Reihe von

[1]) Noch nicht veröffentlicht.

Schwierigkeiten entgegen, derer wir uns schon bei Inangriffnahme der Versuche bewußt waren.

Die Neigung Stickstoff über das aus dem Verhalten der Gewichtskurve zu erwartende Maß zu retinieren ist ja, wie die Stoffwechselexperimente lehren, eine dem untergewichtigen, ernährungskranken Säugling zukommende Eigentümlichkeit. Das gesunde Kind verhält sich, wie schon Rubner und Heubner erkannt haben, prinzipiell verschieden, indem es ihm über den Bedarf zugeführtes Eiweiß dynamischen Zwecken nutzbar macht.

Versuche an gesunden Hunden, wie wir sie vor hatten mußten also von vorneherein die Hoffnung auf positive Resultate herabstimmen, war es doch nach den Experimenten an menschlichen Säuglingen wahrscheinlich, daß auch hier ein Ansatz überschüssig zugeführter Stickstoff-Mengen nicht zu erzielen sein würde.

Allerdings liegen Versuche von Rost vor, der fand, daß bei gesunden jungen Hunden die im Stoffwechselversuch festgestellten N-Retentionen erheblich den mit der Wage ermittelten Anwuchs übertrafen. Außerdem bestand die Möglichkeit, daß unsere Versuchstiere, soweit sie der Eiweißüberernährung unterworfen werden sollten, auf den hierdurch hervorgerufenen Schaden mit Entwicklungs- und Ernährungsstörungen reagieren würden und daß damit der vorher aufgestellten Forderung, die Experimente an kranken Tieren durchzuführen, Genüge geleistet war.

Zu diesen Bedenken kommt noch ein weiteres: die Hundemilch ist an und für sich schon eine außerordentlich eiweißreiche Nahrung, sie enthält ca. 7—8% Eiweiß. Wenn wir daher die Verhältnisse, wie sie beim menschlichen Säugling vorliegen, hätten kopieren wollen, so müßte dieser schon an sich sehr beträchtliche Eiweißgehalt auf das doppelte bezw. fast das dreifache seiner ursprünglichen Menge erhöht werden, bis wir zu einer dem Verhältnis von Frauenmilch zu Kuhmilch entsprechenden Menge gelangen. In praxis erwies sich ein derartiges Vorgehen als undurchführbar. Wir versuchten die Kuhmilch nach Möglichkeit mit Plasmon anzureichern, mußten aber schon bei einem ca. 13%igen Zusatz Halt machen, weil bei dieser Konzentration das Gemisch zwar in der Wärme immer noch dickflüssig, in der Kälte aber völlig starr war.

Da das Plasmon 76,2% Eiweiß enthält, beträgt der Gesamteiweißgehalt unserer den Hunden verabreichten Plasmonmilch nur ca 12% ein Wert, der von der vorher aufgestellten idealen Forderung leider erheblich abweicht.

Im einzelnen gestalten sich die Experimente folgendermaßen: Zu den Versuchen wurden 5 junge Hunde herangezogen, die 2 Würfen entstammten. Beim ersten war das Muttertier eine kleine Foxterrier-Hündin, die 3 Junge geworfen hatte. Eines dieser Jungen starb 4 Tage nach Beginn des Versuchs und fällt daher für die folgenden Ausführungen fort. Die beiden anderen, die klein, aber

kräftig entwickelt waren, wurden zum Experiment verwandt. Der zweite Wurf stammt von einer großen deutschen Dogge, die 3 Junge zur Welt gebracht hatte und von denen 2 zu unseren Zwecken herangezogen wurden.

Je eines der beiden Geschwister blieb während der gesamten Versuchsdauer bei der Mutter. Erst in der dritten bis vierten Woche erhielten diese Tiere neben der Milch der Alten kleine Mengen von Kuhmilch, Fleisch, Reis und ähnlichem. Die beiden anderen Tiere wurden am 7. Tage vom Muttertier getrennt und ausschließlich mit der Flasche ernährt.

Die Entwicklung sämtlicher Hunde war eine befriedigende, wenn auch aus den Gewichtskurven hervorgeht, daß die künstliche Ernährung auch hier nicht ein gleich gutes Resultat wie die natürliche zeitigte.[1]) Die tägliche Gewichtszunahme betrug bei der ersten Gruppe pro Tag bei künstlicher Ernährung 39, bei natürlicher 43 g, bei der zweiten 99 und 11 g.

Die Unterschiede zwischen dem Effekt der natürlichen und dem der künstlichen Ernährung, wie sie sich in diesen Zahlen ausdrücken, sind nach den Erfahrungen, die man sonst bei ähnlichen Experimenten zu machen pflegt, erstaunlich gering, zumal, wenn wir noch hervorheben, daß die statischen Funktionen der Flaschentiere sich eher besser entwickelten als jene der mit der Milch ihrer Mutter ernährten.

In gleichem Sinne wäre auch der durch die späteren Analysen ermittelte, bei der 1. Gruppe überhaupt identische, bei der zweiten nicht sehr erheblich differente Fettgehalt zu deuten.

Es wäre nicht undenkbar, daß das günstige Ernährungsresultat bei künstlicher Ernährung darauf zurückzuführen ist, daß den Tieren hinreichende Eiweißmengen mit ihrer Nahrung geboten waren, ein Moment, das immer vernachläßigt wird, wenn man in Laboratorien künstliche Aufzuchtversuche mit schnell wachsenden Tieren, denen man Kuhmilch verabreicht, unternimmt.

Nach 5wöchentlicher Dauer des Versuchs wurden die mittlerweile zu beträchtlicher Größe herangewachsenen Hunde durch Chloroformdämpfe getötet und sofort gewogen. Hierauf wurde ihnen das gesamte Fell abgezogen und zwar so, daß das herabtropfende Blut sorgfältig in einer großen Schale gesammelt wurde. Das enthäutete Tier wurde nunmehr zerlegt und zwar wurden der Kopf und die Extremitäten vom Rumpf getrennt. Die einzelnen Teile wurden dann, nachdem der Inhalt von Blase und Mastdarm vorher entfernt worden war, durch eine für diesen Zweck außerordentlich geeignete Knochenmühle geschickt, die die gesamten Knochen bis auf kleine übrig bleibende Splitter zermalmte. Diese Prozedur wurde mehrmals mit den einzelnen Teilen wiederholt. Inzwischen war das Fell in zahlreiche kleine Stücke zerschnitten worden.

[1]) Siehe die Gewichtskurven am Schlusse vorliegender Arbeit.

Zur weiteren Verkleinerung des gesamten Körpers wurde der wiederholt durch die Knochenmühle geschickte enthäutete Körper, ebenso wie das Fell selbst, durch eine verzinkte frisch geschliffene Fleischhackmaschine, mit ziemlich weitlöcherigem Sieb getrieben. Es resultierte nunmehr ein Brei, in dem allerdings noch ziemlich große Fetzen noch nicht zerkleinerter Substanz vorhanden waren. Diese wurden jetzt mit einer Schere zerschnitten. In großen Schalen erfolgte nunmehr die Einengung der Gesamtmenge auf dem Wasserbade.

Nachdem die Substanz trocken geworden war, wurde sie der Aetherextraktion im Soxhlet'schen Apparat unterworfen. Nach diesen Prozeduren kam die fettfreie Substanz in Porzellankugelmühlen, die aus der vorher noch ziemlich grobkörnigen Masse ein staubartiges Pulver herstellten. In diesem Pulver wurde nunmehr N, Asche, CaO und P_2O_5 bestimmt.

Während, wie schon vorher erwähnt, die eine Hälfte der Versuchstiere den größten Teil des Experimentes hindurch von der Mutter ernährt wurde und erst nach 3- 4 Wochen daneben Fleisch, Reis und Milch erhielten, wurden die beiden anderen mit einer Mischung aufgezogen, deren Herstellung sich in folgender Weise gestaltete:

Zu 100 g Kuhmilch wurden 16 g Plasmon, 5 g Soxhlets-Nährzucker und 8 g eines ca. 10%igen Rahmes hinzugefügt. Diese Mischung wurde nicht abgekocht, vielmehr wurde sie nur so lange erwärmt, bis das Plasmon sich einigermaßen gelöst hatte. Der Zusatz von Zucker und Fett geschah, um den Tieren eine ihrem Bedürfnis entsprechende Calorienmenge zuzuführen. Die Zusammensetzung der künstlichen Nahrung war, verglichen mit der natürlichen, die folgende:

Tab. 1

Zusammensetzung der Hundemilch nach Bunge und Abderhalden im Vergleich zu unserer Plasmonmilch.

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Asche	Kaloriengehalt in 100 gr.
Hundemilch	7,5%	11,5%	3,3%	1,38%	135
Plasmonmilch	12,0%	3,3%	7,32%	1,5%	110

Wenn auch das Calorienangebot in der Plasmonmilch nach den für die Hundemilch in der Literatur niedergelegten Zahlen ein etwas geringeres war als das den Tieren mit der Milch ihrer Mutter gebotene, so wurde dieses Defizit sicher durch die größeren Nah-

rungsmengen, die aus Flasche getrunken worden waren, kompensiert. Nach Rubner beträgt der Calorienbedarf wachsender Hunde pro kg Körpergewicht 178 Cal. Diese Zahl stimmt annähernd mit den für den dritten Hund ermittelten Werten überein, während die entsprechenden Zahlen für den ersten ganz erheblich höher liegen.[1]) Diese Unterschiede erklären sich aus der kleineren Rasse und der größeren Wachstumsgeschwindigkeit dieses letzteren Tieres. Während sich hier schon nach 8 Tagen das Anfangsgewicht verdoppelt hatte, war das Gleiche bei dem größeren Tier erst nach 19 Tagen der Fall.

Im einzelnen war die chemische Zusammensetzung beider Milcharten der Tabelle 1 zufolge, eine ziemlich verschiedene.

Wie unserer Absicht entsprach, ist der Eiweißgehalt der künstlichen Nahrung ein erheblich höherer, als der der natürlichen. Bei der Hundemilch treffen 29%, bei der Plasmonmilch 44,7% der gesamten Energiezufuhr auf Eiweiß. Das Bestreben, eine Analogie zu den beim menschlichen Säugling vorliegenden Verhältnissen zu schaffen, ist freilich damit noch keineswegs erreicht. Frauenmilch und Kuhmilch stehen hinsichtlich ihres Eiweißgehaltes viel weiter auseinander als die bei unseren Versuchen verwendeten Nahrungen.

Auf diese wie auf andere, dem Gelingen der Experimente wenig günstige Tatsachen wurde schon früher hingewiesen. Wir haben sie zu berücksichtigen, wenn wir nun zur Besprechung der Resultate kommen.

Die folgenden Tabellen geben zunächst die absolute, dann die prozentische Zusammensetzung der Gesamtkörpermasse wieder.

Tabelle 2.

Absolute Zusammensetzung des Gesamttieres.

	Gewicht	Gesamttrockensubstanz	Fett	Asche	Wasser	N	CaO	P_2O_5
Hund I Plasmonmilch	1580	430,5	142,4	48,31	1149,5	32,47	13,69	4,42
Hund II Brust	2320	649,5	220,5	69,20	1670,5	48,56	15,70	7,04
Hund III Plasmonmilch	4580	1119,5	343,7	125,45	3460,5	84,64	31,04	11,69
Hund IV Brust	5530	1656,0	756,2	141,79	3874,0	97,72	40,05	13,59

[1]) Siehe die Gewichtskurven auf denen die jeweiligen Calorienzufuhr pro kg Körpergewicht vermerkt ist.

Tabelle 3.

Prozentische Zusammensetzung des Gesamttieres.

	Wasser	Trocken-substanz	fett- u. asche-freie Trocken Subst.	Fett	Asche	N	CaO	P_2O_5
Hund I Plasmonmilch	72,75%	27,24%	15,17%	9,01%	3,06%	2,06%	0,87%	0,28%
Hund II Brust	72,00%	28,00%	15,51%	9,50%	2,98%	2,09%	0,67%	0,30%
Hund III Plasmonmilch	75,55%	24,44%	14,20%	7,50%	2,73%	1,84%	0,67%	0,25%
Hund IV Brust	70,05%	29,95%	13,70%	13,67%	2,56%	1,76%	0,72%	0,24%

Aus Tabelle 3 geht hervor, daß, wie schon früher erwähnt, der Fettgehalt der beiden ersten Hunde ein ziemlich gleichartiger, der der beiden letzten dagegen ein nicht unwesentlich verschiedener ist. Um daher zu vergleichbaren Werten zu kommen, müssen wir unseren weiteren Ueberlegungen die auf Tabelle 4 zusammengestellten Zahlen zu Grunde legen.

Tabelle 4.

Prozentische Zusammensetzung der fettfrei gedachten Leibessubstanz.

	Trocken-substanz	Wasser	Asche	N	CaO	P_2O_5
Hund I Plasmonmilch	20,05%	80,03%	3,36%	2,25%	0,95%	0,30%
Hund II Brust	20,43%	79,55%	3,29%	2,30%	0,74%	0,33%
Hund III Plasmonmilch	18,31%	81,89%	2,95%	1,98%	0,72%	0,27%
Hund IV Brust.	18,85%	81,14%	2,96%	2,03%	0,83%	0,27%

Die erwartete Anreicherung des Tierkörpers mit Stickstoff ließ sich nicht herbeiführen. Im Gegenteil: der prozentische N-Gehalt der mit der Milch ihrer Mutter ernährten Tiere übertrifft den der Kontrollen um ein geringes.

Wenn somit die Versuche nach dieser Richtung hin negativ verlaufen sind, so darf vielleicht ein anderer Befund eine gewisse Beachtung beanspruchen.

Der prozentuale Wassergehalt bei den mit der Plasmonmilch aufgezogenen Hunden ist ein höherer als der der natürlich ernährten Tiere und dementsprechend reziprok verhält sich die Trockensubstanz. Allerdings sind die Unterschiede nur sehr unbedeutend. Während Hund I 80,03, Hund III 81,89% Wasser enthält (künstliche Ernährung), sind die gleichen Zahlen für Hund II und IV 79,55 und 81,14% (natürliche Ernährung).

Das Verhältnis von Stickstoff zu Wasser ist daher bei den beiden Gruppen ein differentes. Auf 1 g N kommen bei Hund I und III (künstliche Ernährung) 35,4 und 40,8 g, bei Hund II und IV (natürliche Ernährung) 34,4 und 39,6 g Wasser.

Weitere Unterschiede ergeben sich, wenn wir jetzt vom Wassergehalt abstrahieren und die Analysenwerte für die Trokkensubstanz der Tiere miteinander vergleichen. Auch hier müssen wir aus den oben erwähnten Gründen die Umrechnung auf fettfreie Masse vornehmen.

Tabelle 5.

Prozentische Zusammensetzung der Trockensubstanz.

	Fett	Asche	N	CaO	P_2O_5
Hund I Plasmonmilch	33,07%	11,22%	7,54%	3,18%	1,03%
Hund II Brust	33,95%	10,65%	7,48%	2,42%	1,08%
Hund III Plasmonmilch	30,70%	11,21%	7,56%	2,78%	1,04%
Hund IV Brust	45,66%	8,56%	5,90%	2,24%	0,82%

Tabelle 6.

Prozentische Zusammensetzung der fettfreien Trockensubstanz.

	N	Asche	CaO	P_2O_5
Hund I Plasmonmilch	11,27%	16,77%	4,75%	1,53%
Hund II Brust	11,32%	16,13%	3,66%	1,64%
Hund III Plasmonmilch	10,91%	16,17%	4,00%	1,50%
Hund IV Brust	10,85%	15,78%	4,45%	1,51%

Während es vorher so schien, als wäre der Aschengehalt ein fast identischer (Tabelle 4) zeigt sich jetzt, daß Hund I und III (künstliche Ernährung) nach dieser Hinsicht hin bevorzugt sind, daß die Asche der fettfreien Trockensubstanz mit 16,77% und 16,17% etwas über den bei den anderen Tieren erhobenen Werten steht (13,13% und 15,78%).

Dagegen ist umgekehrt der Phosphorgehalt der Trockensubstanz bei den künstlich ernährten Hunden niedriger als bei den Kontrollen.

Als Folge jener Verschiedenheiten der Gesamtaschenwerte ergibt sich dann weiterhin, daß der prozentische Stickstoffanteil der fett- und aschefreie gedachten Trockensubstanz bei den Brusttieren niedriger ist als bei den entsprechenden Flaschentieren.

Prozentischer N-Gehalt der fett- und aschefrei gedachten Trockensubstanz:

Künstl. Ernährung	Hund I	13,53%
	Hund III	13,01%
Natürl. Ernährung	Hund II	13,48%
	Hund IV	12,88%

Fassen wir das Gefundene zusammen:

1) Eine N-Anreicherung des Körpers der mit überschüssigen Eiweißmengen gefütterten Tiere ließ sich nicht erzielen.

2) Der Wassergehalt dieser Tiere ist ein höherer, der Gehalt an Trockensubstanz ein niedrigerer als der der mit der Milch ihrer Mutter und später mit gemischter Kost ernährten Kontrollen.

3) Die Trockensubstanz der eiweißreich ernährten Tiere hat einen höheren prozentischen Aschengehalt als die der Vergleichshunde.
4) Der prozentische N-Gehalt in der fett- und aschefrei gedachten Trockensubstanz ist bei den von der Mutter ernährten Tieren niedriger als bei den anderen.
5) Der Phosphorgehalt der Asche ist bei den natürlich ernährten Hunden höher als bei den der Eiweißüberfütterung unterworfenen.

Sämtliche Veränderungen sind nur angedeutet. Trotzdem dürfte die Gleichartigkeit der Resultate bei beiden Versuchen Zufälligkeiten ausschließen lassen.

Als wichtigstes Ergebnis halten wir die Tatsache fest, daß sich, wie vielleicht zu erwarten gewesen wäre, eine Wasserverarmung unter gleichzeitiger Zunahme der Trockensubstanz durch Eiweißüberfütterung nicht hat erzielen lassen. Wären unter dem Einflusse des Eiweißüberschusses Zellen in größerer Menge gebildet worden, so hätte man bei den Analysen derartige Veränderungen der Zusammensetzung des Tierkörpers antreffen müssen.

Dagegen fand sich bei den künstlich ernährten Tieren eine, wenn auch nur angedeutete, Vermehrung des prozentischen N-Gehaltes der fett- und aschefrei gedachten Trockensubstanz.

Einen ähnlichen, jedoch viel ausgesprochenern Befund, konnte Eckert bei den einen der von ihm untersuchten Tiere erheben und er bezieht ihn hypothetischer Weise auf eine von der Norm der anderen Hunde abweichende Mischung der einzelnen Eiweißkörper in der organischen Substanz oder auf eine Abartung des Eiweißbestandes, wie sie Friedrich Kraus bei seinen Phlorhidzin vergifteten Mäusen feststellen konnte. Außerdem wäre nach Eckert vielleicht an eine Aenderung des Glykogengehaltes der Leber zu denken. Wir fügen hinzu, daß die Einlagerung nicht eiweißartiger stickstoffhaltiger Verbindungen den gleichen Befund hätte zur Folge haben müssen.

Wir möchten es vermeiden, auf Grund der vorgelegten Zahlen Schlüsse auf die dem Eiweißnährschaden zugrundeliegende Korrelationsstörung zu ziehen. Es sei nur darauf hingewiesen, daß die Untersuchungen am wachsenden Hund es wahrscheinlicher machen, daß überschüssig zugeführte N-Mengen nicht zu vermehrter Zellbildung müssen führen. Eher wäre an die Möglichkeit einer Einlagerung von Stickstoff-Verbindungen in konzentrierter Form oder an eine Abartung des Eiweißbestandes unter Bildung stickstoffreicherer Komplexe zu denken.

Schon eingangs hatten wir betont, daß die Anlage unserer Experimente von vorneherein eine wenig Erfolg versprechende war. Wir hatten damals einerseits auf die sich in verhältnismäßig bescheidenen Grenzen haltende Eiweißüberernährung bei unseren

Tieren hingewiesen und andererseits die Befürchtung ausgesprochen, daß der gesunde Hund nicht das geeignete Versuchsobjekt für die Nachahmung beim kranken Säugling beobachteter Stoffwechselprozeße abgeben würde.

Dem ersten Einwand wäre bei weiteren Versuchen dadurch Rechnung zu tragen, daß man sich als Kontrollnahrung nicht der Hundemilch bediente, sondern daß man die Vergleichstiere mit gewöhnlicher Kuhmilch ernährte. Hierdurch wäre eine einheitlichere Anordnung und eine erheblichere Verschiedenheit der Eiweißzufuhr gewährleistet.

Die geschilderten Experimente haben eine gewisse Aehnlichkeit mit den Mastversuchen, wie sie bei Menschen und Tieren wiederholt durchgeführt worden waren. Von Interesse sind hier vor allem die von landwirtschaftlicher Seite publizierten Arbeiten, die zum Teil nicht nur Stoffwechselversuche, sondern auch Gesamtanalysen der dem Versuch unterworfenen Tiere bringen. Daß sich unter gewissen Umständen erhebliche und nicht nur vorübergehende N-Retentionen erzielen lassen, war ja schon beim Menschen gezeigt worden und auch die Versuche am Tier bestätigen diese Möglichkeit.

Zweifelhaft mußte es nur bleiben, in welcher Form der zurückbehaltene Stickstoff im Tierkörper verwendet wird. Von Wichtigkeit ist nach dieser Richtung hin eine Arbeit von Friske, der eine bedeutende Zunahme der Fleischsubstanz bei einem mit eiweißreichem Futter am Hammel durchgeführten Mastversuch nachweisen konnte. Allerdings wäre nach den Ergebnissen der Stoffwechselexperimente ein noch erheblich höherer Fleischansatz zu erwarten gewesen.

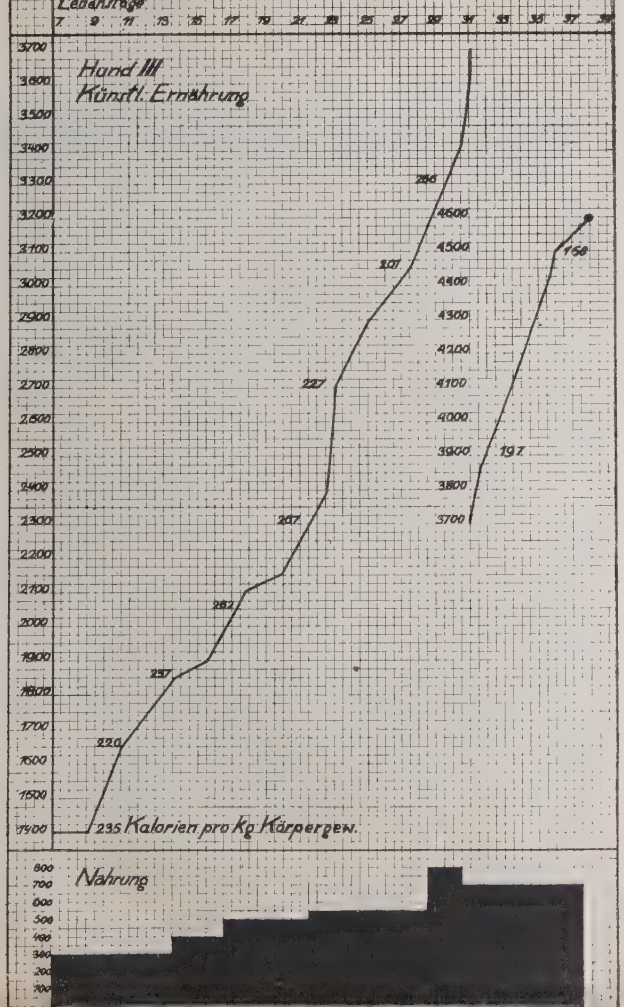
Auch die Totalanalyse des Tierkörpers war demnach nicht in der Lage, Aufschluß über den Verbleib des gesamten, nach den Ergebnissen der Stoffwechseluntersuchungen zurückbehaltenen Stickstoffs zu geben.

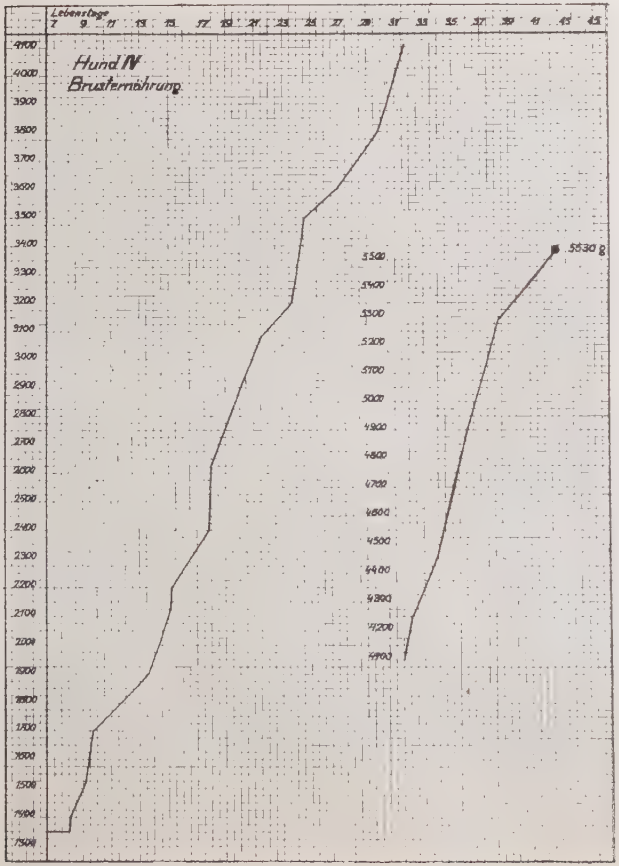
Hier liegt ein wichtiges durch neue Experimente in Angriff zu nehmendes Problem vor. Bei weiteren Versuchen, die sich mit der Eiweißüberernährung bei wachsenden Tieren beschäftigen, wären von den Gesamtanalysen der Tiere Stickstoffbilanzen auszuführen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sich bei solchem Vorgehen ähnliche Differenzen, wie sie Friske fand, ergeben werden.

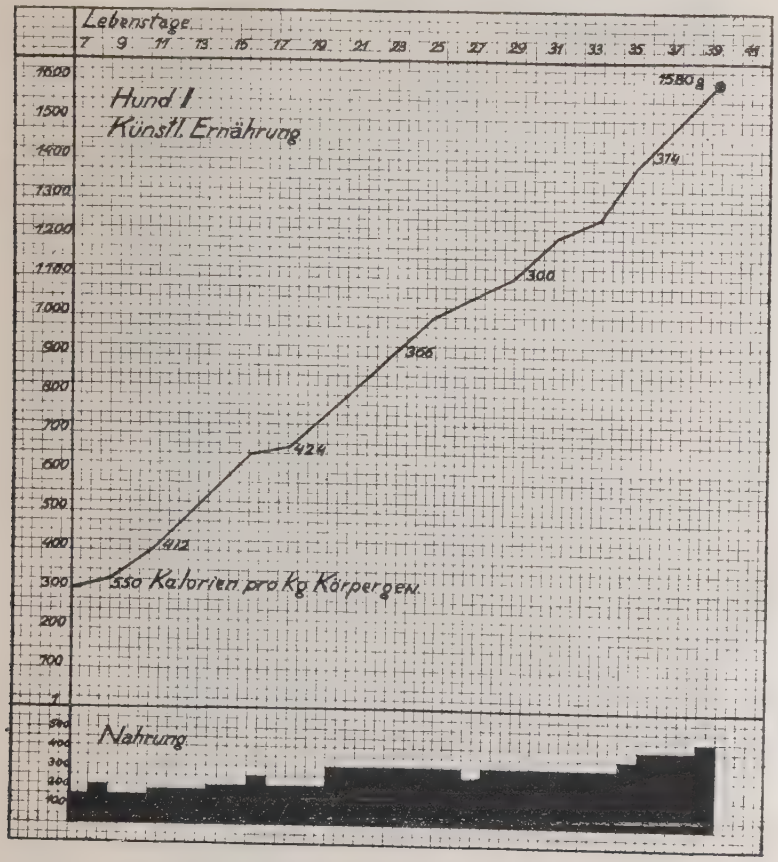
Rost wies nach, daß die von ihm untersuchten wachsenden Hunde mehr Stickstoff zurückbehielten, als sich aus der Zunahme des Körpergewichtes berechnen ließ.

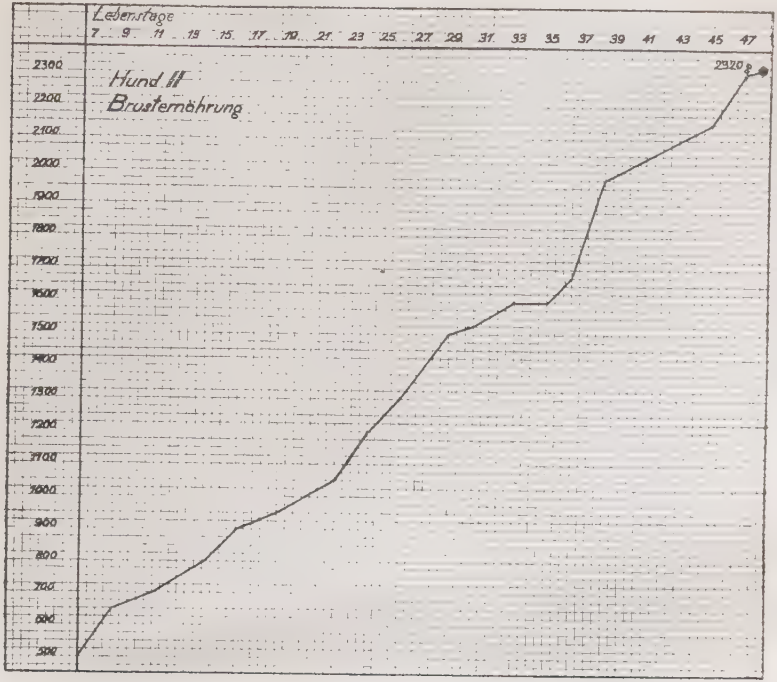
Zum Schlusse möchte ich auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. von Pfaundler für die Uebernahme des Referates, sowie Herrn Privatdozent Dr. Benjamin, z. Zt. Bat.-Arzt in einem preuß. Inf.-Regt. für die Anregung zu dieser Arbeit und ihre tatkräftige Förderung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Die Arbeit wurde im Jahre 1914 verfaßt.


Lebenstage
Hund III
Künstl. Ernährung
235 Kalorien pro Kg Körpergew.
Nahrung


Lebenstage
Hund IV
Brusternährung
5530 g


Lebenstage
7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31 33 35 37 39 41
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
Hund I
Künstl. Ernährung
1580 g
374
300
306
424
412
330 Kalorien pro Kg Körpergew.
Nahrung


Lebenstage
7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31 33 35 37 39 41 43 45 47
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
Hund III
Brusternährung
2320 g

Literatur.

Biedert, Virch. Archiv 60. H. 3 und 4. S. 352.
— Arch. f. Gynäkol. 81. H. 1. S. 1.
— Die Kinderernährung im Säuglingsalter. Stuttgart 1905.
Benjamin, Zeitschr. f. Khk. 20. H. 2—4.
Eckert, Ursache und Wesen angeb. Diathesen. Karger 13.
Lüthje, Zeitschr. f. klin. Med. 44. H. 1 u. 2. S. 22.
Müller, Zeitschr. f. Biol. 20. H. 3. S. 327.
— v. Leydens Handb. d. Ern. Therapie. S. 162.
v. Noorden, Handb. d. Path. d. Stoffwechsels. S. 548.
Lüthje u. Berger, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 81, S. 278.
Rubner, Das Problem der Lebensdauer. Oldenburg 08.
Rubner u. Heubner, Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. 1 S. 1.
Rost, Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt 18. S. 206.
Schloß, Ueber Säuglingsernährung, Karger 12.
— Die Pathologie des Wachstums, Karger 11.
Uffenheimer u. Takens, Zeitschr. f. Khk. 2, H. 1, S. 32.

Lebenslauf.

Ich bin am 2. August 1888 zu Memmingen (Schwaben) geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und des humanistischen Gymnasiums in München legte ich 1907 die Reifeprüfung ab, wandte mich an der Universität München zunächst literarischen Studien zu, die ich nach einem Semester mit dem Studium der Medizin vertauschte. Im Sommer-Semester 1910 bestand ich in München die ärztliche Vorprüfung, im Herbst 1913 die Schlußprüfung. Am 1. Januar 1914 trat ich das praktische Jahr an. Während des Krieges bildete ich mich in Berlin (Prof. Bruhns) dermatologisch aus. Zur Zeit bin ich ordin. Arzt der dermatolog. Abteilung eines preuß. Res.-Lazaretts.